



11

Offenlegungsschrift 28 49 494

21

Aktenzeichen:

P 28 49 494.2

22

Anmeldetag:

15. 11. 78

23

Offenlegungstag:

29. 5. 80

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Arzneimittel-Formlingen

71

Anmelder:

Voss, Gunter M., 8918 Diessen

72

Erfinder:

Voss, Gunther M., 8036 Herrsching; Gruber, Peter, Dipl.-Chem. Dr.,
7950 Biberach

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittel-Formlingen, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffdosis mittels eines Tintenstrahl Druckers in den Formling eingebracht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffdosis in das portionierte Haufwerk eingesprüht und diese dann verpreßt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in das zur Herstellung des Mantels sog. Manteltabletten verwendete portionierte Haufwerk eingesprüht und dieses dann auf den Tablettenkern aufgepreßt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffdosis auf den fertigen Formling aufgesprüht ("gedruckt") wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein nach dem Unterdruckverfahren arbeitender Tintenstrahl drucker verwendet wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Formling im Augenblick des Austritts aus der Preßkammer mit Wirkstoff "bedruckt" wird.
7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Formlinge in Reihe nebeneinander auf einem Fließband angeordnet und dann mit Wirkstoff "bedruckt" werden.

1977

2849494

2

GUNTER M. VOSS, D-8036 HERRSCHING-BREITBRUNN

Verfahren zur Herstellung von Arzneimittel-
Formlingen

ORIGINAL INSPECTED

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten oder Dragées, vorzugsweise solchen mit geringen Wirkstoff-Anteilen.

Die pharmazeutische Industrie ist in den letzten Jahren durch intensive Forschung zu immer effektiveren Wirkstoffen gelangt. Während die meisten in früheren Jahren entwickelten Wirkstoffe im mg-Bereich dosiert wurden (übliche Dosen: ca. 20-150 mg pro Tablette), sind inzwischen Wirkstoffe erfunden worden, deren Dosis pro Tablette bei wenigen γ liegt. Derartige Wirkstoffe bereiten der Verarbeitung Schwierigkeiten, da die Menge des Wirkstoffs im Verhältnis zur Restmasse des Formlings unverhältnismäßig klein wird. Aus diesem Grund kann durch einfaches Vermischen keine ausreichend gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs im gesamten Formling erreicht werden.

Es wurde nun gefunden, daß eine extrem genaue Dosierung solcher Wirkstoffe erreicht werden kann, wenn man den Wirkstoff mittels eines sog. "Tintenstrahldruckers" in den Arzneimittel-Formling einbringt.

Unter einem "Tintenstrahldrucker" im Sinne der vorliegenden Erfindung soll ein an sich zum Schnelldrucken mittels computer-gesteuerter Schreibstation (sog. Terminal) entwickeltes Druckgerät verstanden werden. Je nach dem Druck, mit welchem das zu versprühende Medium den Düsen zugeführt wird, unterscheidet man zwischen Hoch-, Nieder- und Unterdruckverfahren. Auch die Art der Tröpfchenbildung ist dabei jeweils verschieden: Während beim Hochdruckverfahren eine Ultraschall-Anregung stattfinden, verwendet man hierfür beim Niederdruck-Verfahren ein elektrisches Feld und beim Unterdruck-Verfahren eine durch einen piezo-elektrischen Wandler erzeugte Stoßwelle. Eine Übersicht über die bisher entwickelten Typen und ihre Arbeitsweise findet sich in der "Siemens-Zeitschrift", 51. Jahrgang, Heft 4, Seiten 219-221 vom April 1977.

Als besonders geeignet im Sinne der vorliegenden Erfindung hat sich der nach dem Unterdruckverfahren und piezoelektrisch erzeugter Stoßwelle arbeitende Tintenstrahldrucker herausgestellt. Er arbeitet besonders rasch und vor allem genau.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird beispielsweise der in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Wasser und/oder niedere aliphatische Alkohole wie Äthanol oder Isopropanol, ggf. unter Zusatz von den Gefrierpunkt herabsenkenden Polymeren wie Glykol oder Glycerin) gelöste bzw. in sehr feiner Korngröße dispergierte Wirkstoff in den Tintenstrahldrucker gefüllt und sodann in oder auf die Restmasse gesprüht. Dies kann in verschiedenen Variationen erfolgen. So ist es z.B. möglich, bei ohne Granulieren direkt verpreßbaren Tablettenmassen, das lockere Gemisch aus Hilfs- und Trägerstoffen sowie sonstigen Zusätzen (sog. "Haufwerk") in einzelne, für die Herstellung eines Formlings ausreichende Portionen aufzuteilen (z.B. indem man die Preßkammern einer Tablettier-Maschine mit dem Haufwerk beschickt) und dann den Wirkstoff direkt in das lockere Haufwerk einzusprühen.

Es ist ferner möglich, bei der Herstellung von sog. Manteltabletten zunächst einen wirkstoff-freien Kern zu pressen und den Wirkstoff dann in das für die Herstellung des Mantels vorgesehene Haufwerk einzusprühen, so daß er sich gleichmäßig über den gesamten Mantel verteilt.

Eine dritte Möglichkeit ist es, den Wirkstoff auf den fertigen Formling direkt aufzusprühen. Dies ist z.B. möglich bei der Herstellung nicht überzogener, poröser Formlinge, da dann der Wirkstoff durch Adsorption in den Formling eindringen kann. Aber auch die Aufbringung der sog. Initialdosis bei Tabletten oder Dragées mit verlängerter Wirkstoff-freigabe kann so erfolgen. Auch die Herstellung sog. "Manipulationstabletten" wie sie z.B. in der Patentanmeldung P beschrieben sind, vereinfacht sich durch das erfindungsgemäße Verfahren beträchtlich.

Es ist ferner zweckmäßig, den Tintenstrahldrucker noch mit einem Zählwerk zu verbinden, um sicherzustellen, daß tatsächlich jeder hergestellte Formling mit Wirkstoff "punktiert" worden ist.

Der nach dem Unterdruck-Verfahren arbeitende Tintenstrahldrucker ist in der Lage, einzelne Tröpfchen der Wirkstoff-Lösung (bzw. Dispersion) von genau gleicher Größe und Gewicht zu erzeugen (s. "Siemens-Zeitschrift" a.a.O.). Jedes Tröpfchen hat dabei ein außerordentlich geringes Gewicht (ca. $1/2 \mu$). Die Zahl der pro Sprühstoß ausgebrachten Tröpfchen kann durch die angeschlossene computergesteuerte Schreibstation genau begrenzt werden, so bei vorgegebenem Gehalt des Wirkstoffs eine außerordentlich exakte Dosierung möglich wird. Auch die Sprühgeschwindigkeit kann an die Laufgeschwindigkeit der Tablettiermaschine (z.B. mit Hilfe einer die Matrizen abtastende Fotozelle) angepaßt werden.

Der mit dem gelösten bzw. dispergierten Wirkstoff gefüllte Tintenstrahldrucker wird zweckmäßig direkt an der Tablettiermaschine so angebracht, daß er direkt in die mit lockerem Haufwerk bzw. mit Kern und Mantel-Material gefüllte Preßkammer hineinsprüht (Abstand: ca. 1 mm). Soll der Wirkstoff auf den fertigen Preßling aufgesprüht werden, so geschieht dies zweckmäßig in dem Moment, wo der Preßling hochgehoben und durch den Unterstempel aus der Matrice herausgedrückt wird, d.h. unmittelbar vor dem Eintritt in das Karussell der Tablettiermaschine. Es ist auch möglich, die Formlinge zunächst zu vereinzeln, d.h. auf ein Fließband in Reihe aufzuordnen und dann zu bedrucken. Die Formlinge werden dabei von einer Fotozelle abgetastet, so daß der Sprühstrahl genau im richtigen Moment ausgelöst werden kann, um den Formling voll zu treffen.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung, ohne sie aber zu begrenzen:

Beispiel

Tabletten

Milchzucker	75 mg
Maisstärke	125 mg
sek.Calciumphosphat	40 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	4 mg
kolloidale Kieselsäure	3 mg
	<hr/>
	250 mg

Ein Teil des vorstehend beschriebenen Gemischs wird intensiv mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke durchgeknetet und üblicherweise mit Hilfe eines Siebes granuliert. Das Granulat wird mit den restlichen Hilfsstoffen vermischt und zu Tabletten von je 250 mg Gewicht verpreßt. Diese Tabletten wird dann mit Hilfe eines nach dem Unterdruck-Verfahren arbeitenden Tintenstrahl Druckers im Moment des Austritts aus der Preßkammer eine Dosis von 60 µ des (gelösten) Wirkstoffs (z.B. Clonidin-Hydrochlorid in Wasser/Äthanol) aufgesprüht.

Das Gleitmittel kann ggf. eingespart werden, wenn man die Preßkammer vor dem Pressen ebenfalls mit einem Tintenstrahl drucker mit gelöstem, dispergiertem oder geschmolzenem Gleitmittel beschichtet. Auch eine Bedruckung der fertigen Tabletten kann man mit Hilfe eines Tintenstrahl Druckers auf einfache Weise ausführen.